两种常用剂量的托伐普坦对高龄老年慢性心衰患者预后的影响

10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0579

高燕，梁堃，栾明亚，张舰心，徐宁，刘娜娜，张晓苹，尚葛础，刘科卫*

基金项目：全军保健专项课题（16BJZ51）
250031 山东省济南市，中国人民解放军联勤保障部队第九六〇医院全科医学科
*通信作者：刘科卫，主任，副主任医师； E-mail: liukewei1971@163.com

【摘要】**背景** 托伐普坦在老年慢性心衰患者中应用广泛，但 7.5mg/天和 15mg/天两种剂量的托伐普坦对心衰预后的影响是否存在差别尚不明确。**目的** 探讨两种常用剂量的托伐普坦对高龄老年慢性心衰患者预后的影响。**方法** 回顾性分析 2016 年 2 月-2022 年 2 月于解放军第九六〇医院保健病房进行治疗，且应用了托伐普坦药物的高龄老年慢性心衰患者 212 例，按应用剂量分为 7.5mg/天和 15mg/天组。比较两组患者基线特征、合并疾病、合并用药及实验室检查指标，绘制 Kaplan-Meier 生存曲线，比较两组患者全因死亡及心血管死亡的差异，并采用多因素 Cox 比例风险回归模型分析两种剂量托伐普坦对终点事件的影响。**结果** 共纳入 212 例高龄老年慢性心衰患者，随访 374.5 (155.5, 940.5)天，共发生全因死亡 124 例(58.5%)和心血管死亡 53 例 (25%)，Kaplan-Meier 生存分析比较，托伐普坦 15mg/d 组全因死亡率和心血管死亡率均高于托伐普坦 7.5mg/d 组 (P=0.0043，P=0.0012)。多因素 Cox 比例风险回归模型分析显示，校正了年龄、NYHA 心功能分级、慢性肾脏疾病、糖尿病、高血压、冠心病、利尿剂、ALB、NT-proBNP 与 eGFR,与 7.5mg/d 组相比，15mg/d 组全因死亡和心血管死亡风险分别增加 1.03 倍和 1.51 倍(HR=2.03,95%CI: 1.34-2.99)和 HR=2.51,95%CI: 1.4-4.5)。在对 eGFR、年龄、白蛋白、NT-pro BNP 分层后，托伐普坦 15mg/d 组与全因死亡和心血管死亡的风险增加仍相关。**结论** 在高龄老年慢性心衰患者中，托伐普坦 15mg/d 比托伐普坦 7.5mg/d 全因死亡和心血管死亡风险增加，推荐使用低剂量托伐普坦。
【关键词】托伐普坦；老年；慢性心衰；预后；队列研究

Effect of different doses of tolvaptan on the prognosis of elderly patients with chronic heart failure

Gao Yan, Liang Kun, Luan Mingya, Zhang Jianxin, Xu Ning, Liu Nana, Shang Ge-chu, Liu Kewei *

Department of general practice, The 960th Hospital of PLA, Jinan250031, China
Corresponding author: Liu Kewei, E-mail: liukewei1971@163.com.

[Abstract] Background Tolvaptan is widely used in elderly patients with chronic heart failure, but it is unclear whether there is a difference in the prognosis of heart failure between the two doses of 7.5 mg/day and 15 mg/day of tolvaptan.Objective To investigate the effect of two commonly used doses of tolvaptan on the prognosis of elderly patients with chronic heart failure. Methods 212 elderly patients with chronic heart failure were retrospective analyzed, who were continuously treated in the health care ward of the 960th Hospital of the People's Liberation Army from February 2016 to February 2022, and According to the applied tolvaptan dose (7.5mg/day or15mg/day), these patients were divided into two groups. Baseline characteristics, co-morbidities, combined medications and laboratory test indexes were compared between the two groups, Kaplan-Meier survival curves were plotted to compare the differences in all-cause mortality and cardiovascular death, and the effects of different doses of tolvaptan on endpoint events were analyzed using a multifactorial Cox proportional risk regression model. Results A total of 212 elderly patients with chronic heart failure were included and followed for 374.5 (155.5, 940.5)

days, with a total of 124 (58.5%) all-cause deaths and 53 (25%) cardiovascular deaths, and Kaplan-Meier survival analysis compared all-cause and cardiovascular mortality in the 15mg/day tolvaptan group to the 7.5mg/day tolvaptan group, The difference was statistically significant (P= 0.0043, P=0.0012). Analysis of the adjusted multifactorial Cox proportional risk regression model showed that after adjusting for age, NYHA cardiac function class, CKD, Diabetes, Hypertention, CHD, diuretics, ALB, and NT-proBNP and eGFR, the risk of all-cause mortality and cardiovascular mortality increased 1.03-fold and 1.51-fold, respectively, in the 15mg/day group compared with the 7.5mg/day group （HR=2.03,95%CI: 1.34-2.99 and HR=2.51,95%CI: 1.4-4.5）. After stratification for eGFR, age, albumin, and NT-proBNP, the tolvaptan 15mg/day group remained significantly associated with the risk of all-cause mortality and cardiovascular death. Conclusion In elderly patients with chronic heart failure, all-cause mortality and cardiovascular mortality risks are increased with 15mg/day tolvaptan compared with 7.5mg/day tolvaptan, which is recommended.

[Keywords] tolvaptan; elderly; Chronic heart failure; prognosis; cohort study

本研究价值： 本研究结果发现，在高龄老年心衰患者中，托伐普坦两种常用剂量 7.5mg/天和 15mg/天均可以显著改善容量负荷，提升血钠水平，不影响血钾水平，不影响 eGFR，但 15mg/天组全因死亡和心血管死亡风险高于 7.5mg/天组。在校正了年龄、合并疾病、合并用药及基线肾功能、白蛋白及 NT-pro BNP 水平后，托伐普坦 15mg/d 组的全因死亡风险和心血管死亡风险显著高于 7.5mg/d 组。提示在高龄老年心衰患者中应用 7.5mg/d 托伐普坦同样可以改善临床症状，但在终点事件上有更好的获益。

心力衰竭（HF）是老年患者患病和死亡的主要原因，由于人口增长和老龄化，心力衰竭患者的总数持续上升[1]。控制容量超负荷在心衰治疗中举足轻重，选择性血管加压素-2 受体拮抗剂托伐普坦是一种新型利尿剂，可增加尿量，减轻容量负荷，提高血钠水平，改善呼吸困难的程度，改善急慢性充血性心力衰竭患者的症状，住院后早期使用托伐普坦可以缩短住院时间，出院后持续使用可以延长 HF 患者再次住院的时间，在老年患者和年轻患者中均有较好疗效,但对全因死亡的影响仍存在争议[2-4]。2018 年心衰容量管理中国专家建议推荐托伐普坦的常用剂量为 7.5mg-15mg/天[5]，有文献报道在老年心衰患者中长期应用低于≤7.5mg/天剂量的托伐普坦可以降低心衰再入院率[6]。但 7.5mg/天和 15mg/天的托伐普坦对老年心衰患者全因死亡和心血管结局的影响仍不清楚。因此，本研究旨在探讨这两种剂量的托伐普坦与高龄老年心力衰竭患者全因死亡和心血管死亡风险的关系。

1 资料与方法

1.1 研究设计

本研究为回顾性队列研究， 在高龄老年慢性心衰患者，观察比较 7.5mg/天托伐普坦和 15mg/天托伐普坦对终点事件的影响。本研究遵循赫尔辛基宣言原则，并获本院伦理委员会批准（2022 科研伦理审第（29）号），免知情同意。

1.2 病例来源

本研究以 2016 年 2 月-2022 年 2 月于解放军第九六〇医院保健病房进行治疗，且应用了托伐普坦药物的高龄老年慢性心衰患者为研究对象。

1.3 资料采集

1.3.1. 纳入标准和排除标准：

（1）纳 入 标 准 ：① 2016 年 2 月 1 日至 2022 年 2 月 28 日在解放军第九六〇医院保健科住院的主要诊断符合慢性心衰的患者，包括以下情况：根据国际疾病分类（international classification of diseases， ICD） -10 编码 I50（心衰），出院诊断或门诊诊断包括 ：心衰、心功能不全、纽约心脏协会（New York Heart Association，NYHA）心功能分级Ⅱ～Ⅳ级的患者；②年龄≥80 岁；③ 单次住院托伐普坦持续时间≥7 天，住院次数≥2 次的患者托伐普坦应用时间为多次应用的累加时间；④截止到 2022 年 2 月 1 日有完整的终点事件记录。

（2）排除标准：①有恶性肿瘤病史者；②托伐普坦连续使用时间<7 天，且住院次数只有 1 次的患者。

1.3.2 基线资料收集及相关定义和诊断标准：通过数字病历系统收集患者的临床资料，包括性别、年龄、合并疾病、合并用药、用药前后的血清尿素氮 (blood urea nitrogen，BUN)与肌酐(creatinine，Cr) 、估算肾小球滤过率（estimated glomerular filtration rate，eGFR）(依据 Cockcroft-Gault（C-G）公式）[7]、血清 N 末端脑钠

肽前体（NT-pro BNP）、肌钙蛋白 I（cTnI）、血钠、血钾水平。慢性心衰诊断参照中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018 年标准，患者有心衰的症状和或体征，伴有 B 型利尿钠肽（BNP）>35 ng/L 和/或 N 末端 B 型利尿钠肽原（NT-proBNP）>125 ng/L，并符合以下至少 1 条：（1）左心室肥厚和/或左心房扩大；（2）心脏舒张功能异常[8]。合并疾病高血压、糖尿病及慢性肾脏疾病的诊断依据患者电子病例系统中记录的入院或出院诊断。合并用药包括硝酸酯类、抗血小板药物、β 受体阻断剂、肾素-血管紧张素系统（renin-angiotensin system，RAS）抑制剂、钙通道阻滞剂、利尿剂包括口服利尿剂呋塞米或氢氯噻嗪片、静脉利尿剂呋塞米或托拉塞米，收集患者开始服用托伐普坦时同时应用的上述药物。记录患者服用托伐普坦前 1 周内及用药后 7 天的肝肾功能、NT-pro BNP、cTnI 及血钠、钾水平。收集患者服药前 1 周-3 个月内心脏超声结果，如有多次心超结果，记录最近的一次结果。

1.3.3 随访和终点事件的确定：以观察对象在 2016 年 2 月 1 日-2022 年 2 月 28 日住院期间首次服用托伐普坦的时间为随访起点，停用托伐普坦的时间为服药的截止时间，反复多次住院的患者，托伐普坦服用时间累加计入总体服药时间。以全因死亡或心血管死亡出现或至随访结束（2022 年 2 月 28 日）为全因死亡及心血管死亡的随访终点。终点事件依据患者每年在我院的住院信息或致电干休所医生获取。数据统计由经过培训的医务人员双人独立完成，对托伐普坦服用时间及终点事件等关键信息进行重复核实确认。主要终点事件：随访期内的全因死亡。次要终点为心血管死亡，指由心血管疾病导致的死亡，心血管疾病包括缺血性心脏病、心脏性猝死、心肌梗死、心力衰竭、心脏瓣膜疾病、心律失常、缺血性脑卒中及外周血管疾病。有效性评价：托伐普坦应用前后 24 小尿量，用药 7 天复查 NT-proBNP 和 cTnI（因该组患者高龄，>40%的患者不能准确表述用药前后胸闷、憋气等症状缓解情况，因此只纳入客观指标评价有效性）。安全性评价：应用托伐普坦前后的肝肾功能及电解质变化，包括服用托伐普坦 7 天的肝肾功能指标、及电解质变化，如果用药 7 天后缺乏肝功数据，则纳入 1 月内复查的肝功数据[9]。

1.4 统计学方法

采用风锐统计软件 1.5 进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，组间比较采用 *t* 检验；非正态分布计量资料以 *M*（*P25*，*P75*）表示，组间比较采用非参数检验。缺失数据处理是依据随机缺失、变量类型不同来处理数据，对连续型变量，服从正态分布的体重采用分层均值替代缺失值，即按照男女不同均值替代缺失值； 对偏态分布的连续型变量如 cTnI、NT-proBNP 和肝功能指标采用中位数填补法。基线水平和治疗后的肝肾功能指标、NT-proBNP、cTnI 及电解质变化比较，均采用配对 *t* 检验。计数资料采用频率和百分比表示，组间比较采用 χ^2检验。采用 Kaplan-Meier 生存曲线比较服用两种剂量托伐普坦患者终点事件的发生情况。纳入校正变量年龄、NYHA 心功能分级、慢性肾脏疾病、糖尿病、高血压、冠心病、利尿剂、ALB、NT-proBNP 与 eGFR，将托伐普坦作为自变量，全因死亡和心血管死亡作为因变量分别带入 Cox 模型中，比较两组服用托伐普坦（15mg/天 vs7.5mg/天）患者的终点事件风险。此外，根据 eGFR、年龄、白蛋白、NT-pro BNP 分层进行亚组分析，计算各分层全因死亡的 *HR* 值（95%*CI*）。*P*<0.05（双侧检验）为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基线资料比较

两组患者在性别、年龄、体重、NYHA 分级、LVEF、左室后壁厚度、左房内径、合并冠心病、高血压、糖尿病、慢性肾脏病，合并用药硝酸酯类药物、抗血小板药物、β 受体阻断剂、RASS 抑制剂、钙拮抗剂、曲美他嗪及口服和静脉用利尿剂比较，差异均无统计学意义（*P*>0.05）。两组患者托伐普坦的应用中位时间达 99 天，77.8%的患者服药时间超过 30 天，随访中位时间 374.5 天，组间比较差异无统计学意义（*P*>0.05）。15mg/d 组服药前 24 小时尿量低于 7.5mg/d 组，差异有统计学意义（*P<0.05*）。见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较［例(%)，$\bar{x}\pm s$，*M(P25，P75)*］

Table 1 Comparison of general data between two groups of patients [cases (%), $\bar{x}\pm s$, M(P25, P75)

变量	Total (n = 212)	托伐普坦 7.5 mg/d (n = 112)	托伐普坦 15mg/d (n = 100)	*P* 值
男性	207 (97.6)	110 (98.2)	97 (97)	0.688
年龄，(岁)	91.1 ± 4.1	91.0 ± 4.6	91.1 ± 3.4	0.911
体重，(kg)	64.9 ± 9.6	64.8 ± 8.6	65.0 ± 10.7	0.908
冠心病				1.000
SCAD	203 (95.8)	107 (95.5)	96 (96)	

ACS	9 (4.2)	5 (4.5)	4 (4)	
NYHA 分级				0.393
Ⅱ级	88 (41.5)	44 (39.3)	44 (44)	
Ⅲ级	80 (37.7)	47 (42)	33 (33)	
Ⅳ级	44 (20.8)	21 (18.8)	23 (23)	
糖尿病	83 (39.2)	42 (37.5)	41 (41)	0.704
高血压	162 (76.4)	85 (75.9)	77 (77)	0.978
慢性肾脏病	66 (31.1)	28 (25)	38 (38)	0.058
硝酸类药物	76 (35.8)	44 (39.3)	32 (32)	0.337
抗血小板药	133 (62.7)	70 (62.5)	63 (63)	1.000
β 受体阻断剂	140 (66.0)	75 (67)	65 (65)	0.876
RAS 抑制剂				0.826
ACEI	35 (16.5)	17 (15.2)	18 (18)	
ARB	50 (23.6)	26 (23.2)	24 (24)	
钙通道阻滞剂	69 (32.5)	35 (31.2)	34 (34)	0.780
曲美他嗪	110 (51.9)	63 (56.2)	47 (47)	0.227
口服利尿剂				0.662
呋塞米	31 (14.6)	18 (16.1)	13 (13)	
安体舒通	51 (24.1)	26 (23.2)	25 (25)	
呋塞米+螺内酯	77 (36.3)	43 (38.4)	34 (34)	
呋塞米剂量				0.484
≤20mg/d	92 (43.4)	51 (45.5)	41 (41)	
>20mg/d	16 (7.5)	10 (8.9)	6 (6)	
螺内酯剂量				0.131
≤20mg/d	101 (47.6)	59 (52.7)	42 (42)	
>20mg/d	27 (12.7)	10 (8.9)	17 (17)	
静脉注射利尿剂	103 (48.6)	50 (44.6)	53 (53)	0.281
随访时间（天）	374.5(155.5, 940.5)	383.0(168.5, 1108.0)	362.5(142.8, 787.8)	0.091
托伐普坦应用时间（天）	99.0 (39.5, 321.8)	85.0 (36.5, 275.8)	126.0 (56.2, 361.5)	0.064
托伐普坦应用时间[天(%)]				0.524
7-13	20 (9.4)	10 (8.9)	10 (10)	
14-29	27 (12.7)	17 (15.2)	10 (10)	
≥30	165 (77.8)	85 (75.9)	80 (80)	
用药前 24 小时尿量	1720.1 ± 614.0	1809.5 ± 652.4	1621.7 ± 555.4	0.027
LVEF（%）	56.1 ± 4.8	56.7 ± 5.2	55.4 ± 4.3	0.088
左室后壁厚度（mm）	10.1 ± 0.6	10.1 ± 0.7	10.0 ± 0.5	0.719
左心室舒张末内径（mm）	44.4 ± 4.4	44.6 ± 4.1	44.1 ± 4.7	0.437
左房内径（mm）	37.6 ± 7.3	38.1 ± 6.6	37.2 ± 8.0	0.441

注：ACEI 为血管紧张素转化酶抑制剂，ARB 为血管紧张素受体阻滞剂，SCAD 稳定性冠心病，ACS 急性冠脉综合征，LVEF 左室射血分数

2.2 两组患者应用托伐普坦治疗前后血肾功、NT-pro BNP 及电解质情况比较

两组患者基线 BUN、CRE、eGFR 、NT-pro BNP、cTnI、血钠、血钾水平比较，差异无统计学意义（*P>0.05*），15mg/d 组基线 24h 尿量低于 7.5 mg/d 组（*P<0.05*）。两组间所有指标治疗后水平比较，差异均无统计学意义。两组患者应用托伐普坦治疗 7 天后 24 小时尿量、血钠水平均较基线水平升高，差异有统计学意义（*P<0.001*），15mg/d 组 7 天时 BUN 和 CRE 显著高于 7.5 mg/d 组，差异有统计学意义（*P<0.01*），两组患者血钾水平治疗前后对比，差异无统计学意义。NT-pro BNP 水平治疗后均有下降，差异无统计学意义（*P>0.05*）。两组患者治疗前后 eGFR 、cTnI 、

ALT、AST、γ-GT 及胆红素水平比较，差异均无统计学意义（表 2）。

表 2 两组患者托伐普坦治疗前后肝肾功、心功能及电解质情况比较

Table 2 Comparison of blood renal function, NT-proBNP and electrolytes before and after tolvaptan treatment in two groups

变量	托伐普坦 7.5 mg/d 组				托伐普坦 15mg/d 组			
	基线水平	治疗后	t	*P*	基线水平	治疗后	t	*P*
尿素氮 (mmol/L)	8.5 ± 5.3	8.9 ± 5.2	0.78	0.44	8.6 ± 5.2	10.3 ± 6.4	3.32	0.001
肌酐 (μmol/L)	106.6 ± 57.7	106.5 ± 50.3	1.96	0.05	111.0 ± 54.9	121.4 ± 61.6	4.7	< 0.001
eGFR	35.4 ± 13.5	35.6 ± 12.9	2.18	0.33	34.9 ± 12.1	33.8 ± 12.7	-1.96	0.05
NT-pro BNP (pg/mL)	1082.0(396.7, 2832.0)	890.3 (321.6, 1764.0)	-1.76	0.08	992.8 (457.5, 3552.0)	969.9 (310.5, 2529.0)	-2.03	0.05
cTnI	0.01(0.01,0.04)	0.01(0.01,0.04)	1.27	0.21	0.01(0.01,0.04)	0.01(0.01,0.05)	1.08	0.28
血钠 (mmol/L)	132.2 ± 5.8	137.6 ± 4.3	10.21	< 0.001	133.2 ± 5.5	137.8 ± 5.2	8.99	< 0.001
血钾 (mmol/L)	4.2 ± 0.6	4.1 ± 0.5	-0.19	0.846	4.1 ± 0.6	4.1 ± 0.5	0.39	0.7
24h 尿量(mL)	1809.5 ± 652.4*	2082.9 ± 589.1	4.09	< 0.001	1621.7 ± 555.4*	2034.6 ± 665.8	6.85	< 0.001
ALT(U/L)	16.0 (12.0, 29.5)	14.0 (9.5, 24.5)	-1.76	0.18	17.0 (11.0, 25.0)	14.0 (8.0, 22.2)	-1.41	0.16
AST(U/L)	21.0 (16.0, 31.5)	20.0 (15.0, 29.5)	-1.42	0.25	21.0 (16.0, 31.0)	20.0 (16.5, 29.0)	-0.65	0.51
AKP(U/L)	73.0 (57.0, 91.0)	72.0 (59.0, 92.5)	-0.27	0.81	68.0 (52.0, 83.0)	69.0 (58.8, 97.2)	2.31	0.06
γ-GT(U/L)	28.0 (22.0, 41.0)	30.0 (19.0, 47.0)	0.21	0.85	30.0 (21.0, 50.0)	34.0 (19.8, 51.5)	1.47	0.14
TBIL(μmol/L)	9.8 (7.5, 13.4)	9.8 (7.6, 14.2)	1.48	0.24	10.3 (7.8, 14.7)	10.8 (8.0, 15.8)	1.81	0.07
DBIL(μmol/L)	3.1 (2.3, 4.0)	3.0 (2.2, 4.6)	0.68	0.55	3.1 (2.1, 4.5)	3.8 (2.5, 6.1)	1.77	0.08
IBIL(μmol/L)	7.0 (5.1, 9.9)	6.4 (4.9, 9.1)	2.61	0.08	7.2 (5.4, 9.8)	6.7 (4.7, 9.5)	-0.67	0.49

2.3 两组患者终点事件 Kaplan-Meier 生存曲线

212 例入选患者的中位随访时间 375 天(四分位数范围，155.5-940.5 天)，托伐普坦疗程中位时间为 99 天（四分位数范围，39.5-321.8 天)，共发生全因死亡 124 例（58.5%)，其中托伐普坦 7.5 mg/d 组 59 例（52.7%)，托伐普坦 15mg/d 组 65 例(65%)，托伐普坦 15mg/d 组心衰患者的全因死亡率高于 7.5 mg/d 组（*P*=0.0043，图 1A)。心血管死亡 54 例(25.5%)例，其中托伐普坦 15mg/d 组心血管死亡 33 例(33%)，显著高于 7.5 mg/d 组 21 例(18.8%)（*P*=0.0012，图 1B)。

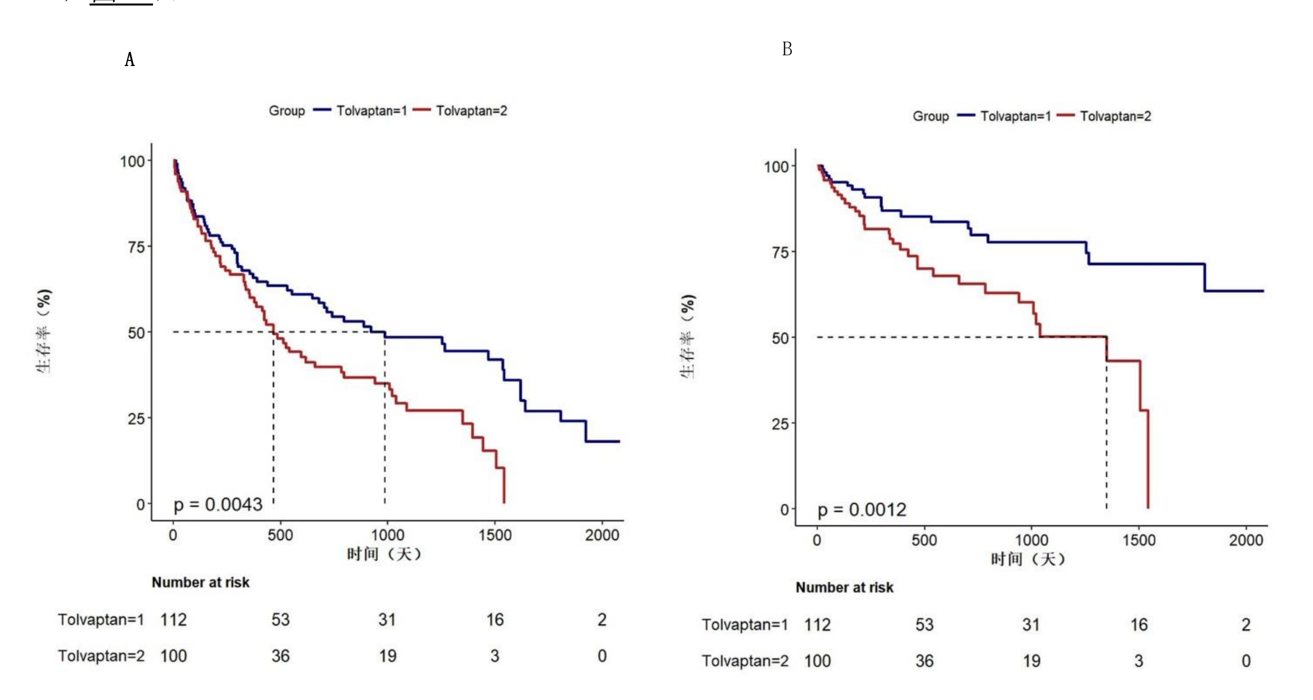


图 1 两组患者全因死亡和心血管死亡的 Kaplan-Meier 生存曲线

（注：Tolvaptan1=托伐普坦 7.5 mg/d，Tolvaptan2=托伐普坦 15mg/d）

Figure 1 Kaplan-Meier survival curves for all-cause death and cardiovascular death in two groups of patients

(Note: Tolvaptan1 = tolvaptan 7.5 mg/d, Tolvaptan2 = tolvaptan 15 mg/d)

2.4 不同剂量托伐普坦与高龄老年心衰患者终点事件的 Cox 比例风险回归模型

校正年龄、NYHA 心功能分级、慢性肾脏疾病、合并用药及 eGFR、白蛋白、NT-proBNP(log10 转换)等变量，托伐普坦分组变量为自变量，全因死亡为因变量，进行 Cox 多元回归分析，托伐普坦 15mg/d 组全因死亡风险是 7.5mg/d 组的 2.04 倍（HR=2.04， 95%CI：1.38-3.01）。BUN、CRE 与 eGFR 存在共线性，只纳入 eGFR 分析。CKD 的诊断依据病历中的出院诊断，不是依据 eGFR 诊断，此处同时纳入分析。以 NYHA II 级为参照，NYHAIV级的全因死亡风险是 NYHA II 级的 2.15 倍（HR=2.15,95%CI:1.21-3.83）。β 受体阻断剂、RASS 抑制剂的应用是全因死亡的保护因素。同时口服呋塞米的患者全因死亡风险较未用口服利尿剂的患者增加 1.27 倍（HR=2.27,95%CI:1.08-4.76）。随着白蛋白的升高，全因死亡风险下降（表 3）。

表 3 两种剂量托伐普坦与高龄老年心衰患者全因死亡的 Cox 风险回归分析

Table 3 Cox risk regression analysis of two doses of tolvaptan and all-cause mortality in elderly patients with heart failure

变量	单因素 *HR*(95%*CI*)	单因素 *P* 值	多因素 *HR*(95%*CI*)	多因素 *P* 值
托伐普坦（15mg/d）	1.7 (1.18~2.46)	0.005	2.04 (1.38~3.01)	0.001
年龄	1.03 (0.99~1.07)	0.195	1.02 (0.97~1.07)	0.523
NYHA（3 级）	1.23 (0.81~1.85)	0.336	1.16 (0.73~1.85)	0.536
NYHA（4 级）	2.13 (1.36~3.35)	0.001	2.15 (1.21~3.83)	0.009
慢性肾脏病	1.06 (0.71~1.57)	0.784	1.02 (0.61~1.69)	0.954
β 受体阻断剂	0.92 (0.63~1.33)	0.644	0.89 (0.6~1.31)	0.562
RAS 抑制剂	0.64 (0.43~0.93)	0.021	0.72 (0.48~1.07)	0.105
口服呋塞米	1.91 (1.05~3.48)	0.034	2.27 (1.08~4.76)	0.03
安体舒通	1.19 (0.68~2.07)	0.552	1.72 (0.93~3.19)	0.086
呋塞米+安体舒通	1.82 (1.11~3.0)	0.018	2.05 (1.15~3.66)	0.015
白蛋白（g/L）	0.94 (0.9~0.98)	0.002	0.95 (0.9~1)	0.035
NTproBNPlog10	1.55 (1.15~2.08)	0.004	1.26 (0.83~1.92)	0.285
eGFR	0.87(0.85~1.08)	0.348	0.99 (0.97~1.02)	0.564

Cox 比例风险回归模型结果显示，模型 1 校正年龄后，与托伐普坦 7.5mg/d 组比较，15mg/d 组全因死亡和心血管死亡风险分别增加 0.73 倍（HR=1.73,95%CI:1.19-2.5）和 1.5 倍（HR=2.5,95%CI:1.41-4.45）；模型 2 进一步校正高血压、冠心病、NYHA 分级、慢性肾脏疾病、糖尿病，托伐普坦 15mg/d 组全因死亡和心血管死亡风险分别是 7.5mg/d 组的 1.76 倍和 2.75 倍。模型 3 在模型 2 基础上校正了 eGFR、白蛋白、NT-pro BNP 和口服利尿剂使用，15mg/d 组全因死亡和心血管死亡风险分别增加 1.03 倍(HR=2.03,95%CI:1.34-2.99)和 1.51 倍(HR=2.51,95%CI:1.4-4.5)，差异有统计学意义（表 4）。

表 4 两种剂量托伐普坦对全因死亡和心血管死亡事件影响的 Cox 比例风险回归模型（n=212）

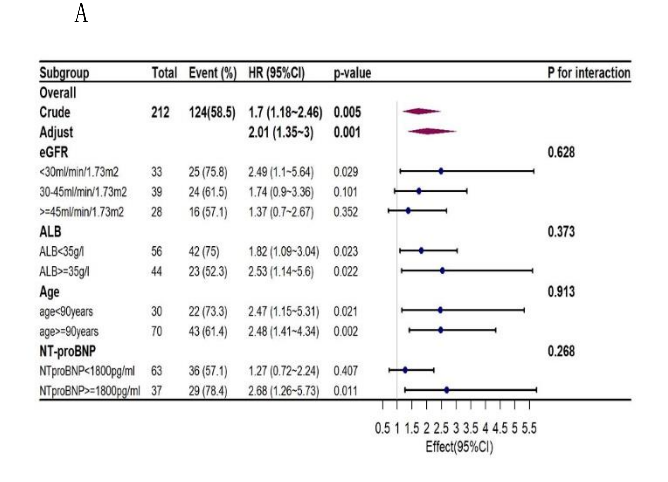
Table 4 Cox proportional risk regression models for the effect of two doses of tolvaptan on all-cause mortality and cardiovascular mortality (n=212)

结局	未调整模型		模型 1		模型 2		模型 3	
	HR(95% CI)	*P* 值	HR (95% CI)	*P* 值	HR (95% CI)	*P* 值	HR(95% CI)	*P* 值
全因死亡								
托伐普坦(7.5mg/d)	1(Ref)		1(Ref)		1(Ref)		1(Ref)	
托伐普坦(15mg/d)	1.7 (1.18~2.46)	0.005	1.73 (1.19~2.5)	0.004	1.76 (1.22~2.6)	0.003	2.03 (1.34~2.99)	0.001
心血管死亡								
托伐普坦(7.5mg/d)	1(Ref)		1(Ref)		1(Ref)		1(Ref)	
托伐普坦(15mg/d)	2.48 (1.4~4.39)	0.002	2.5 (1.41~4.45)	0.002	2.75 (1.52~4.96)	0.001	2.51 (1.4~4.5)	0.002

2.5 两种剂量托伐普坦与高龄老年心衰患者终点事件关联分析的亚组及交互作用分析

该组患者平均年龄 91 岁，表 3 多因素回归分析提示白蛋白维持较高水平是全因死亡的保护因素，且 ALB<35g/l 是心衰患者不良预后的预测因素[10]；1800 pg/ml 是年龄>75 岁急性失代偿性慢性心衰的诊断切点[8]，eGFR 小于 45ml/min/1.73m^2 心衰不良预后风险增加，eGFR 小于 30ml/min/1.73m^2 同时应用其他抗心衰药物的安全风险增加[11]。因此，以年龄（90 岁）、白蛋白（35g/l）、NT-pro BNP（1800 pg/ml）及 eGFR（30,45 ml/min/1.73 m^2）进行分层，结果显示：在不同年龄及白蛋白水平中，托伐普坦 15mg/d 组死亡风险始终高于 7.5mg/d 组（p<0.05）。在不同 eGFR 分层及 NT-pro BNP 两个分层中，这种趋势不变。其中 eGFR<30ml/min/1.73m^2 组差异有统计学意义（p<0.05）。eGFR、白蛋白、年龄及 NT-pro BNP 与两种剂量托伐普坦对心衰患者全因死亡和心血管死亡风险的分析中均不存在交互作用（图 2）。

A



B

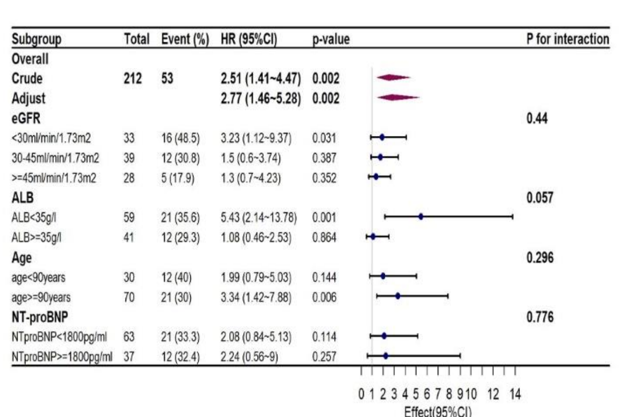


图 2 两种剂量托伐普坦与老年心衰患者全因死亡和心血管死亡风险关联分析的亚组分析

（A：全因死亡风险分层分析，B：心血管死亡风险分层分析）

Figure 2 Subgroup analysis of the association between two doses of tolvaptan and the risk of all-cause mortality and cardiovascular death in elderly patients with heart failure

(A: stratified analysis of all-cause mortality risk, B: stratified analysis of cardiovascular mortality risk)

3 讨论

心衰是一组由心脏结构和/或功能异常引起的临床综合征，随着我国人口老龄化加剧及心血管诊疗技术的发展进步，冠心病、高血压等心脏疾病患者生存期延长，导致我国心衰患病率呈持续升高趋势[12]。China-HF 研究[13]显示，住院心衰患者的病死率为 4.1%。但心衰的 5 年死亡率仍然超过 50%，高龄老年心衰患者死亡风险更高，而利尿剂是有液体潴留的心衰患者标准治疗中必不可少的药物，托伐普坦是一种新型口服利尿剂，选择性地与集合管 AVP-V2 受体结合，使水通道蛋白 2 从集合管顶端膜脱落，阻断 AVP 重吸收水的作用，增加自由水的排泄，减轻心脏前负荷和心肌耗氧量[14]。

在 EVEREST 研究[15]、TACTICS-HF(Targeting Acute Congestion with Tolvaptan in Congestive Heart Failure）研究[16]和 SECRET 试验[17]中，托伐普坦均能有效减轻急性心力衰竭患者的容量负荷、改善低钠血症，但对急性心力衰竭长期死亡率的影响仍存在争议[18]。而在慢性心衰中开展的一项研究发现，长期使用托伐普坦可以提高患者的无住院生存率，降低心血管死亡或心衰相关的再入院[19]。SMILE 研究的事后分析也发现 HF 患者长期应用托伐普坦治疗具有良好的临床效果和安全性，在那些对托伐普坦治疗反应性好（血钠浓度提高和 24 小时尿量增加）的患者中，全因死亡率明显降低，而该研究人群中有 43.6%患者托伐普坦应用时间超过两周，48.6%患者年龄大于 80 岁，提示临床在部分高龄患者中长期应用托伐普坦也会带来获益 [20]。进一步分析托伐普坦在上述研究中对全因死亡率影响的差异，考虑与其使用剂量相关，在 TACTICS-HF 和 SECRET 试验中，托伐普坦的给药剂量多为 30mg/天,显著高于 SMILE 等研究中 7.5mg-15mg/天的用量 [21]。

本研究纳入我院保健科住院的高龄老年心衰患者 212 例，中位随访时间 375 天，探讨了 7.5mg/天和 15mg/天两

种剂量托伐普坦对老年心衰患者预后的影响。结果发现：①15mg/d 和 7.5mg/d 两组患者平均年龄 91 岁，年龄、合并疾病、基线 LVEF 值及合并用药等基线数据比较，差异无统计学意义，但 15mg/d 组服药前 24 小时尿量低于 7.5mg/d 组，这可能影响了临床对托伐普坦起始剂量的选择，入组患者在应用托伐普坦前有近 50%应用了口服或静脉利尿剂，使用袢利尿剂后尿量仍偏低者临床医生更倾向于给患者处方 15mg/天的托伐普坦。两组患者服用托伐普坦的中位时间为 99 天，有 165 例（77.8%）患者服用时间≥30 天，仅有 9.4%的患者服药时间小于 14 天，这也符合既往研究对托伐普坦长期应用时间的界定[20]。②两组患者 7 天后 24 小时出量及血钠水平与基线水平比较均显著增加，15mg/d 组 7 天的尿素氮和肌酐均较基线水平显著升高，而 7.5mg/d 组对肌酐和尿素氮水平影响较小,但两组治疗前后 eGFR 水平比较，差异均无统计学意义。两种治疗剂量均未增加肝功损伤的风险，治疗前后比较，差异无统计学意义。提示临床在高龄老年患者中，7.5mg-15mg/天的剂量不会增加 HF 患者肝损伤的风险，这与文献报道一致[9]。③在校正了年龄、合并疾病、合并用药及基线肾功能、白蛋白及 NT-proBNP 水平后，托伐普坦 15mg/d 组的全因死亡风险和心血管死亡风险显著高于 7.5mg/d 组；提示临床对高龄的老年心衰患者托伐普坦 7.5mg/d 同样可以改善容量负荷，但对肌酐和尿素氮的影响更小一些，对全因死亡和心血管死亡显示出更低的风险。该组患者 CKD 的诊断是依据病历中出院诊断确定的，但根据 eGFR 的水平，显然临床 CKD 的诊断是不足的，提示临床重视 CKD 的诊断，尤其是 HF 合并 CKD 的诊断。两组患者基线肾功能及合并 CKD 比较，差异无统计学意义，考虑与样本量偏小及 CKD 的临床诊断存在误差有关。但两组患者 eGFR 基线水平及治疗后水平比较，差异均无统计学意义，进一步按照 30,45 进行分层分析发现，当 eGFR<30ml/min/1.73m^{2}时，15mg/天组全因死亡及心血管死亡风险均显著高于 7.5mg/天组，提示在高龄老年 HF 患者中，合并 CKD4 期及以上的患者托伐普坦应首选 7.5mg/天，减轻容量负荷的作用与 15mg/天相当，但相比 15mg/天能显著降低全因死亡和心血管死亡风险。

表 3 COX 多元回归分析显示，β 受体阻断剂、RASS 抑制剂的应用是心衰患者全因死亡的保护性因素，NT-proBNP 水平也是影响 HF 预后的重要指标，随着 NT-proBNP 水平的升高，全因死亡风险增高，HR1.26 （95CI0.83-1.92），考虑样本量偏小的原因，差异无统计学意义。白蛋白水平影响袢利尿剂的作用，且与 HF 患者预后相关[10]，本研究也发现白蛋白水平的升高是心衰预后的保护因素，交互作用分析显示，白蛋白水平与托伐普坦对结局的影响不存在交互作用。分层分析发现，NT-proBNP≥1800pg/ml 时，15mg/天组全因死亡风险显著高于 7.5mg/天组，而这组患者临床症状显著，袢利尿剂的应用比例高，为达到更好的利尿效果，临床上更容易处方 15mg/天的剂量。在日本的一项调查研究发现，托伐普坦在心衰中的处方率由 2011 年的 3.2%升至 2018 年的 39%，同时合并髓袢利尿剂≥80 毫克的处方率下降，而剂量<40 毫克的袢利尿剂处方率上升，这与应用托伐普坦时联用大剂量袢利尿剂会增加不良终点事件风险有关[21,22]。本研究发现同时应用呋塞米的患者全因死亡风险是没用其他口服利尿剂患者的 2.27 倍（95%CI：1.08~4.76）。提示临床，对高龄心衰患者在应用托伐普坦时联用袢利尿剂的剂量应该更低。

本研究存在一定的局限性，首先，该研究是回顾性队列研究，信息采集源于电子病例系统，可能有部分潜在的混杂因素遗漏，且因研究始于 2016 年，近几年在心衰治疗中取得满意效果的沙库巴曲缬沙坦和钠-葡萄糖协同转运蛋白 2（SGLT2）抑制剂的应用未做统计。其次，该研究结果仅适用于本组高龄老年心衰患者，能否外推到其他年龄段人群，需进一步研究。

综上所述，本研究探讨了两种常用剂量的托伐普坦对高龄老年心衰患者中预后的影响，结果发现托伐普坦 15mg/天与 7.5mg/天比较，显著增加了高龄老年心衰患者的全因死亡和心血管死亡风险，提示临床上针对高龄心衰患者，首选 7.5mg/d 组托伐普坦，且长期应用安全性好。下一步研究拟扩大样本量，增加未用托伐普坦的对照组，探讨其对心衰预后的影响。

作者贡献：高燕、刘科卫负责文章的构思、研究的设计与可行性分析；梁堃、栾明亚负责研究的实施；栾明亚、张舰心、徐宁、刘娜娜负责数据收集；张晓苹、尚葛础负责数据整理、统计学处理；高燕负责结果的分析与解释、论文撰写；刘科卫负责论文修订、文章的质量控制及审校，对文章整体负责，监督管理。

利益冲突：本文无利益冲突

参考文献：

[1] GROENEWEGEN A, RUTTEN FH, MOSTERD A, et al. Epidemiology of heart failure[J]. Eur J Heart Fail,2020,22(8):1342-1356. doi:10.1002/ejhf.1858.

[2] HUANG WL, YANG Y, YANG J, et al. Use of tolvaptan vs. furosemide in older patients with heart failure: Meta analysis of randomized controlled trials. Einsatz von Tolvaptan vs. Furosemid bei älteren Patienten mit Herzinsuffizienz : Metaanalyse randomisierter kontrollierter Studien[J]. Herz, 2018, 43(4):338-345. doi:10.1007/s00059-017-4563-4.

[3] WANG L, ZHANG Q, LIU M, et al. Tolvaptan in reversing worsening acute heart failure: A systematic review and meta-analysis[J]. J Int Med Res, 2019, 47(11):5414-5425. doi:10.1177/0300060519882221.
[4] KIUCHI S, IKEDA T. Hemodynamic and Hormonal Effects of Tolvaptan for Heart Failure[J]. Intern Med,2019,58(4):471-475. doi:10.2169/internalmedicine.1697-18.
[5] 中国医师协会心力衰竭专业委员会，中华心力衰竭和心肌病杂志编辑委员会. 心力衰竭容量管理中国专家建议[J]. 中华心力衰竭和心肌病杂志，2018，2(1):8-16. DOI:10.3760/cma.j.issn.2096-3076.2018.03.004. Heart Failure Professional Committee of Chinese Medical Docter Association, Editorial Board of Chinses Jourol of Heart Failure and Cardiomyopathy. Expert recommendation on the voume control in heart failure management [J]. Chinese Journal of Heart Failure and Cardiomyopathy, 2018，2(1):8-16. DOI:10.3760/cma.j.issn.2096-3076.2018.03.004.
[6] NISHINO M, TANAKA A, KAWANAMI S, et al. Suitable Dose of Long-Term Tolvaptan to Reduce Heart Failure Rehospitalizations[J]. Int Heart J, 2022, 63(1):85-90. doi:10.1536/ihj.21-396.
[7] NDREPEPA G, HOLDENRIEDER S, NEUMANN FJ, et al. Prognostic value of glomerular function estimated by Cockcroft-Gault creatinine clearance, MDRD-4, CKD-EPI and European Kidney Function Consortium equations in patients with acute coronary syndromes[J]. Clin Chim Acta. 2021, 523:106-113. doi:10.1016/j.cca.2021.09.007.
[8] 中华医学会心血管病学分会心力衰竭学组, 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 中华心血管病杂志编辑委员会[J]. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2018 [J] . 中华心血管病杂志,2018,46 (10): 760-789. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2018.10.004. Heart Failure Group of Chinese Society of Cardiology of Chinese Medical Association, Chinese Heart Failure Association of Chinese Medical Doctor Association, Editorial Board of Chinese Journal of Cardiology. Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of heart failure 2018[J]. Chin J Cardiol,2018,46 (10): 760-789. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2018.10.004.
[9] TORRES VE, DEVUYST O, CHAPMAN AB, et al. Rationale and Design of a Clinical Trial Investigating Tolvaptan Safety and Efficacy in Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease[J]. Am J Nephrol, 2017,45(3):257-266. doi:10.1159/000456087.
[10] PRENNER SB, PILLUTLA R, YENIGALLA S, et al. Serum Albumin Is a Marker of Myocardial Fibrosis, Adverse Pulsatile Aortic Hemodynamics, and Prognosis in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction[J]. J Am Heart Assoc, 2020, 9(3):e014716. doi:10.1161/JAHA.119.014716.
[11] BELDHUIS IE, LAM CSP, TESTANI JM, et al. Evidence-Based Medical Therapy in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction and Chronic Kidney Disease[J]. Circulation,2022,145(9):693-712. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.121.052792.
[12] ROGER VL. Epidemiology of Heart Failure: A Contemporary Perspective[J]. Circ Res, 2021, 128(10):1421-1434.doi:10.1161/CIRCRESAHA.121.318172.
[13] ZHANG Y, ZHANG J, BUTLER J, et al. Contemporary epidemiology, management, and outcomes of patients hospitalized for heart failure in China: results from the China heart failure (China-HF) registry[J]. J Card Fail, 2017,23(12):868-875. DOI: 10.1016/j.cardfail.2017.09.014.
[14] 徐先静, 黄改荣, 刘雪亚, 等. 托伐普坦治疗 75 岁及以上难治性心力衰竭患者的临床疗效观察 [J] . 中华老年医学杂志 ,2020,39 (09): 1038-1041. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2020.09.011. XU XJ, HUANG GR, LIU XY, et al. Efficacy of Tolvaptan on refractory heart failure in patients aged 75 years and older[J]. Chin J Geriatr, 2020,39(09): 1038-1041. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2020.09.011
[15] MECKLAI A, SUBAčIUS H, KONSTAM MA, et al. In-Hospital Diuretic Agent Use and Post-Discharge Clinical Outcomes in Patients Hospitalized for Worsening Heart Failure: Insights From the EVEREST Trial[J]. JACC Heart Fail, 2016, 4(7):580-588. doi:10.1016/j.jchf.2016.02.008.
[16] FELKER GM, MENTZ RJ, COLE RT, et al. Efficacy and Safety of Tolvaptan in Patients Hospitalized with Acute Heart Failure[J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 69(11):1399-1406. doi:10.1016/j.jacc.2016.09.004.
[17] KONSTAM MA, KIERNAN M, CHANDLER A, et al. Short-Term Effects of Tolvaptan in Patients With Acute Heart Failure and Volume Overload[J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 69(11):1409-1419. doi:10.1016/j.jacc.2016.12.035.
[18] KANSAEA T, GANDHI H, MAJMUNDAR M, et al. Tolvaptan add-on therapy and its effects on efficacy parameters and outcomes in patients hospitalized with heart failure[J]. Indian Heart J,2022,74(1):40-44.

doi:10.1016/j.ihj.2021.12.003.

[19] UEMURA Y, SHIBATA R, ISHIKAWA S, et al. Initiation and long-term use of tolvaptan for patients with worsening heart failure through hospital and clinic cooperation[J]. Nagoya J Med Sci, 2021, 83(3):431-441. doi:10.18999/nagjms.83.3.431.

[20] KINUGAWA K, SATO N, INOMATA T, et al. Real-World Effectiveness and Tolerability of Tolvaptan in Patients With Heart Failure - Final Results of the Samsca Post-Marketing Surveillance in Heart Failure (SMILE) Study[J]. Circ J, 2019, 83(7):1520-1527. doi:10.1253/circj.CJ-19-0158.

[21] KURAGAICHI T, SATO Y. Temporal trends of a vasopressin V_2 receptor antagonist in heart failure using a nationwide database in Japan[J]. ESC Heart Fail, 2021, 8(1):527-538. doi:10.1002/ehf2.13111

[22] NG TMH, GRAZETTE LP, FONG MW, et al. Tolvaptan vs. furosemide-based diuretic regimens in patients hospitalized for heart failure with hyponatremia (AQUA-AHF) [J]. ESC Heart Fail, 2020, 7(4):1927-1934. doi:10.1002/ehf2.12783.